

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по диссертации Сечко Ольги Григорьевны «Фармацевтическая оценка новых синтетических производных бензамида, бензойной кислоты и пропилтиадиазолохиназолина, обладающих антибиотической активностью» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела

1. Специальность и отрасль науки, по которым присуждается ученая степень. Совет по защите диссертаций постановляет присудить Сечко Ольге Григорьевне ученую степень кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела, отрасль – фармацевтические науки.

2. Научный вклад соискателя в решение научной задачи заключается в: выявлении у новых синтетических производных бензамида и бензойной кислоты противотуберкулезной активности и в установлении связи строения биологически активного вещества с противотуберкулезной активностью; выявлении антимикобактериальной активности у производных пропилтиадиазолохиназолина; выявлении у ПБА-7.1 противотуберкулезной активности в отношении лекарственно-чувствительного штамма *Mycobacterium (M.) tuberculosis* H37Rv и в отношении клинического штамма *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью; получении новых данных о безопасности ПБА-7.1 и MF-001-H₂SO₄; определении методом молекулярного докинга, что ПБА-7.1 взаимодействует с ферментом *M. tuberculosis*, который является мишенью изониазида, с образованием схожих с изониазидом участков связывания; прогнозе физико-химических свойств, фармакокинетических параметров и свойств «подобия лекарства» ПБА-7.1; определении растворимости ПБА-7.1.

3. Формулировка конкретных научных результатов, за которые соискателю присуждается ученая степень. Ученая степень кандидата наук присуждается в соответствии с п. 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий за новые научно обоснованные экспериментальные результаты, включающие:

– выявление у новых синтетических производных бензамида (ПБА-7.1, ПБА-7.2, ПБА-7.3, ПБА-8.1, ПБА-8.2, ПБА-8.4), бензойной кислоты (ПБК-3), пропилтиадиазолохиназолина (MF-001, MF-001-H₂SO₄ и β-CD-MF-001) в концентрации 200 мкг/мл противотуберкулезной активности в отношении *M. terrae* и построение порядка приоритета заместителей, вносящих вклад в противотуберкулезную активность – 4-метил-1H-имидазол-1-ил, 1-фторбензоилпиперазин > {[2-метил-5-нитрофенил]амино}метил > {[2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил]окси}фенил]амино]-метил; выявление у MF-001 в концентрации 50 мкг/мл и β-CD-MF-001 в концентрации 200 мкг/мл антимикобактериальной активности в отношении *M. intracellulare*;

– выявление у ПБА-7.1 в концентрации 100 мкг/мл противотуберкулезной активности в отношении лекарственно-чувствительного лабораторного референс-штамма *M. tuberculosis* H37Rv и в отношении клинического штамма *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, что позволило предложить его как наиболее активное противотуберкулезное соединение;

– получение новых данных о безопасности ПБА-7.1 и MF-001-H₂SO₄ и доказательство, что эти соединения являются «практически нетоксичными» и относятся к 5-му классу токсичности по классификации OECD и GHS, полулетальная доза (DL₅₀) ПБА-7.1 составляет более 2000 мг/кг при однократном внутрижелудочном введении мышам и крысам, что значительно выше, чем DL₅₀ изониазида, DL₅₀ MF-001-H₂SO₄ составляет 2001,18 ± 656,68 мг/кг при внутрижелудочном введении мышам и более 2000 мг/кг при внутрижелудочном введении крысам;

– установление методом молекулярного докинга механизма взаимодействия ПБА-7.1 с прогнозируемой мишенью, которая также является мишенью для изониазида – ферментом *M. tuberculosis* еноил-[ацил-переносящий-белок]-редуктазой (НАДН) (ΔG = -11,9 ккал/моль) и выявление схожих участков связывания ПБА-7.1 и комплекса изониазид-НАДН с мишенью: водородной связи с Ser-20, гидрофобных взаимодействий с Pe-122 и Phe-41 и π-π-стэкинга с Phe-41;

– установление физико-химических характеристик и фармакокинетических параметров ПБА-7.1 *in silico*, которые гарантируют соответствие ПБА-7.1 свойствам «подобия лекарства» (критериям Липински, Вебера, Эгана, Муега) и прогнозируют высокую биодоступность при пероральном приеме, и экспериментальное установление растворимости в различных растворителях.

Полученные результаты в совокупности вносят существенный вклад в решение важной научно-практической задачи фармации: фармацевтическая оценка новых соединений, обладающих противотуберкулезной активностью, в отношении лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, а также служат обоснованием для создания отечественного безопасного противотуберкулезного лекарственного средства.

4. Рекомендации по использованию результатов исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу отдела регистрации и разработки лекарственных препаратов научно-производственного центра «ХимФармСинтез» ИПОХ НАНБ и в учебный процесс профильных кафедр фармацевтических факультетов Белорусского и Витебского государственных медицинских университетов.

Председатель совета Д 03.18.02

Ученый секретарь совета Д 03.18.02



Ф.И.Висмонт

А.Г.Кадушкин